Aus dem Physiologischen Institut
der Freien Universität Berlin
Direktor: Professor Dr. med. Otto H. Gauer

DAS VERHALTEN DER ELEKTROLYT- UND OSMOTISCHEN AUSSCHEIDUNG IM URIN DER WACHEN RATTE UND DES MENSCHEN IN EINEM MILDEN WASSERSTOSSTEST UND IHRE BEDEUTUNG FÜR DIE OSMOTISCHE BILANZ

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der ehemaligen
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Rudolf Kühn

aus Berlin

1970

Aus dem Physiologischen Institut
der Freien Universität Berlin
Direktor: Professor Dr. med. Otto H. Gauer

DAS VERHALTEN DER ELEKTROLYT- UND OSMOTISCHEN AUSSCHEIDUNG IM URIN DER WACHEN RATTE UND DES MENSCHEN IN EINEM MILDEN WASSERSTOSSTEST UND IHRE BEDEUTUNG FÜR DIE OSMOTISCHE BILANZ

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der ehemaligen

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Rudolf Kühn

aus Berlin

Ehemaliger Dekan: Professor Dr. med. Herbert L a x

Referent: Professor Dr. med. Franz-Josef H a b e r i c h

Korreferent: Professor Dr. med. Klaus H i e r h o l z e r

-Gedruckt mit Genehmigung der ehemaligen Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin.-

UNIV. LEIDEN BIBL.

Promoviert am: 17. 11. 1970

Inhaltsübersicht

	Seite
Einleitung	1
Methodik	3
Kritik der Methode	9
Ergebnisse	13
a) Ergebnisse nach Gabe halbphysiologischer NaCl-Lösung	17
b) Ergebnisse der Patientenversuche	21
Diskussion	24
Zusammenfassung	33
Literaturverzeichnis	35
Lebenslauf	

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546510_0073

E I N L E I T U N G

In dieser Arbeit soll festgestellt werden, ob nach enteraler Wassergabe ein vom Organismus retiniertes Volumen von einer Retention einer isoton äquivalenten Menge osmotisch aktiven Materials begleitet ist.
Bei Untersuchungen von GARBRECHT (1969) über das Verhalten der Osmolarität im Blut der Vena portae, Aorta und im Urin, sowie der Diurese nach enteraler Wassergabe bei Ratten ergab sich neben anderen Befunden, daß nach stoßweiser intraduodenaler Wassergabe die Kurve des durch Diurese eliminierten gegebenen Volumens und die Kurve der in der Zeiteinheit ausgeschiedenen Menge osmotisch aktiver Substanz (bzw. des aus letzterer errechneten isoton äquivalenten Volumens) 90 Minuten nach der Hydrierung sich einander näherten. Das würde bedeuten, daß zum Beispiel bei Retention eines bestimmten Volumens nach einem Wasserstoß eine genau isoton äquivalente Menge osmotischer Substanz eingespart wird. Dieser "Nebenbefund", der einen sehr sinnreichen Regulationsmechanismus implizieren würde, war die Veranlassung, dieses Verhalten in zwei Versuchsreihen mit Ratten und dann beim Menschen zu untersuchen.

Nach stoßweiser intraduodenaler Wassergabe, bzw. Gabe von halbphysiologischer NaCl-Lösung sollte geklärt werden, ob die beschriebene Beobachtung als generelles Verhalten gewertet werden kann. Die Versuche mit Injektion von halbphysiologischer NaCl-Lösung, entsprechend 1 % des Körpergewichts der Versuchstiere, sollte helfen, die weitere Frage zu beantworten, inwieweit die Änderungen des Ausscheidungsverhaltens eine rein von den osmotischen Verhältnissen zu verstehende Reaktion darstellen, oder ob auch andere Faktoren, wie etwa die Volumenregulation eine Rolle spielen.

Die Arbeit berührt weiterhin das Problem, ob trotz eines bestimmten Hydrierungszustandes des Versuchstieres eine Reaktion auf enterale Wassergabe eintritt, die den Hydrierungszustand nicht berücksichtigt, sondern einer individuellen Eigenheit des Versuchstieres zuzuschreiben ist.

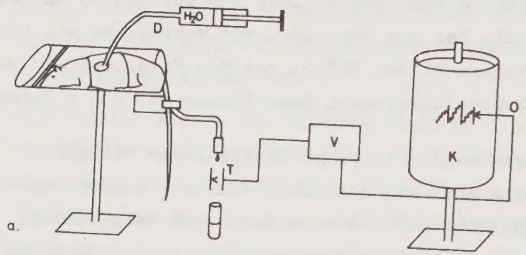
Schließlich wurden die Versuche auch am Menschen durchgeführt, um zu untersuchen, inwieweit sich die Ergebnisse für die Klinik etwa als Ergänzung zum VOLHARD'schen Versuch bzw. ROBINSON-POWER-KEPLER-Test verwerten lassen könnten.

M E T H O D I K

Die ersten beiden Versuchsreihen werden mit weißen weiblichen Ratten des Stammes Sprague Dawley durchgeführt, die bei den Versuchen mit Wassergabe ein Durchschnittsgewicht von 208 g, bei den Versuchen mit Gabe von halbphysiologischer NaCl-Lösung von 230 g haben.

Die Tiere werden in einem Glaszylinder mit Äther anaesthesiert, auf dem Tisch fixiert, sodann rasiert und laparotomiert. Es wird der Magen dargestellt. Mit Hilfe einer Injektionskanüle wird die ventrale Magenwand 5 mm praepylorisch in Richtung auf das Duodenum durchstochen. Durch diese Stichstelle wird ein vorher in Alkohol liegender PVC-Katheter der Stärke 2 (Firma Braun - Melsungen) über den eine 2 mm lange Manschette eines PVC-3-Katheters (ebenfalls Fa. Braun - Melsungen) geschoben worden ist, so weit in das Duodenum gelegt, daß die Spitze dieses Katheters 5 mm postpylorisch liegt. Die PVC 3 Manschette, die 10 mm von der Spitze des PVC 2 Katheters entfernt sitzt, berührt jetzt die Magenwand an der Einstichstelle. Der Katheter wird nun mit einer Seidenligatur durch die Magenserosa hinter der PVC 3 Manschette an der ventralen Magenwand befestigt. Anschließend wird der im Duodenum befindliche Katheter mit Hilfe eines kleinen Trokars 1 cm links neben der Wirbelsäule aus dem Tier herausgeleitet. Es folgt der schichtweise Verschluß der Laparotomiewunde. Nach lokaler antibiotischer Behandlung wird der Katheter aufgerollt, mit Leukoplast befestigt und mit Drahtgitter auf dem Rücken der Ratte gesichert.

Den Operationssitus mit einliegendem Katheter zeigt Abb. 1. b.



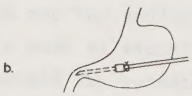


Abb. 1 a Versuchsanordnung

Abb. 1 b Operationssitus

D = Duodenalkatheter

TuV = Tropfenzähler und Verstärker

O = Ordinatenschreiber

K = Rußkymographion

Während der Operation, die für das Einlegen des Duodenalkatheters 15 bis 20 Minuten dauert, wird die Narkose mit der Äthertropfmethode fortgesetzt.

Es folgt nun für die Versuchstiere eine Erholungszeit, während der sie in einem gleichmäßig temperierten Laborraum leben, dem normalen Tag - Nacht - Rhythmus ausgesetzt sind und Futter (Altromin -R) und Wasser unbeschränkt erhalten. Die Wassergefäße werden jeden Abend frisch gefüllt und die am nächsten Morgen fehlende Wassermenge, die der Trinkmenge entspricht, gibt einen gewissen Aufschluß über den Erholungszustand der Ratte.
Die Erholungszeit beträgt im Mittel in der ersten Versuchsreihe (Wassergabe) 6 Tage und in der zweiten Versuchsreihe (Gabe von 0.45-prozentiger NaCl-Lösung) 7 Tage.

Am Versuchstag wird in kurzer Äthernarkose ein Blasenkatheter (PVC 2 oder 3) gelegt. Die Ratte wird dann in einen ihrer Größe etwa entsprechenden glasklaren Kunststoffzylinder gesetzt und die Schwanzbasis und der Blasenkatheter mit einem Leukoplaststreifen am Kunststoffgehäuse festgeklebt. Die Ratte hat nun mit dem Oberkörper eine gewisse Bewegungsmöglichkeit, kann jedoch den Blasenkatheter mit der Schnauze nicht erreichen und dessen Lage verändern. Da nach Äthernarkose eine Diuresehemmung und eventuell später eine periodische Diurese erfolgt (KÜSTERMANN und HABERICH 1967; WOIDT und HABERICH) wartet man 3 bis 4 Stunden nach Katheterisierung bis zum Beginn des Versuches ab; das Versuchstier hat nach dieser Wartezeit meist eine über 20 Minuten dauernde, gleichmäßige Ruhediurese.

Die Registrierung der Diurese erfolgt über einen photoelektrischen Tropfenzähler, dessen Impulse einem Ordinatenschreiber zugeleitet werden. Über den Ordinatenschreiber werden die einzelnen Tropfen auf einem Rußkymographion graphisch dargestellt (Versuchsanordnung s. Abb. 1 a). Die Rückstellzeit der Ordinatenschreibung beträgt bei allen Versuchen 2 Minuten, der Vorlauf der Trommel jeweils 1 mm/ Minute. Die Tropfengröße des Zählers wird vorher mit Hilfe einer sehr genau arbeitenden Infusionspumpe (UNITA, Fa. Braun - Melsungen) über einen Zeitraum (2 Stunden) zweimal geprüft und beträgt bei unserem Gerät 14,25 Mikroliter.
Vor der Katheterisierung wird das Körpergewicht des Tieres festgestellt.

Nach der oben erläuterten Wartezeit nach Blasenkatheterung wird den Ratten 1 % ihres Körpergewichtes Wasser bzw. halbphysiologische NaCl-Lösung intraduodenal gegeben.
Sowohl während der letzten 10 bis 20 Minuten der Ruhediurese, als auch nach der intraduodenalen Wasser- bzw. 0.45%-igen NaCl-Gabe wird der Urin in 10-Minuten-Portionen gesammelt. Die Kunststoffsammelgefäße werden sofort nach dem Wechsel mit Parafilm (R) verschlossen und nach Versuchsende erfolgen die Messungen. In den einzelnen Urinportionen werden die Osmolarität (mosmol/L), Na und K (mVal/L) bestimmt.

Die Messung der Osmolarität geschieht mit dem Gefrierpunktosmometer (Dr. Knauer, Berlin), die von Na und K flammenphotometrisch mit dem Flammenphotometer "Eppendorf" (NETHELER und HINZ).
Die Urinmenge zur Messung der Osmolarität erfordert o,1 ml, zur Bestimmung von Na und K 20 Mikroliter.

Die Osmolaritätsmessung wird bei geringer Urinmenge jeweils mit einer sauberen 0.1ml Enzympipette durchgeführt. Bei ausreichendem Urinvolumen wird die vorher benutzte Pipette mit der nun zu messenden Portion noch einmal durchgespült. Die Messgenauigkeit bzw. Reproduzierbarkeit der Messwerte am Gefrierpunktosmometer und am Flammenphotometer "Eppendorf" liegt jeweils bei ± 1 %. Der Pipettierungsfehler kann bei der Osmolaritätsbestimmung vernachlässigt werden; bei Na und K-Bestimmungen ist der Pipettierungsfehler unter 1 %.

In einer weiteren Versuchsreihe sind Patienten einer traumatologischen Station des Städtischen Krankenhauses Neukölln im Alter zwischen 12 und 55 Jahren (Durchschnittsalter 32,8 J) einer Wasserbelastung unterzogen worden. Als Erkrankungen liegen bei den Patienten Frakturen der Extremitäten vor. Ein Patient ist wegen mehrerer Fremdkörper im Rectum-Sigma-Bereich nach deren Entfernung zur Beobachtung stationär aufgenommen worden. Die nun zu beschreibenden Versuche sind im Durchschnitt 26 Tage nach der stationären Aufnahme durchgeführt worden.

Als Vorbereitung für die Versuche wurden die Patienten am Tage vorher in ihrer Flüssigkeitsaufnahme kontrolliert, die auf 2 Liter limitiert war.
Am Versuchstag erhalten die Patienten ein normales Frühstück (2 bis 3 Brote) mit 250 ml Tee oder coffeinfreiem Kaffee. Das Frühstück ist um 8.3o Uhr beendet. Zwei Stunden später (10.30 Uhr) werden die Versuchspersonen aufgefordert, die Blase zu entleeren. Dieser Urin wird verworfen. 30 Minuten später (11 Uhr) erfolgt eine nochmalige vollständige Blasenentleerung. Dieser Urin repräsentiert die Ruheperiode = Kontrollperiode.

Es wird das Volumen, die Osmolarität, Na und K bestimmt. Sofort anschliessend an die 11-Uhr-Miktion erhalten die Patienten 1 % des jeweiligen Körpergewichtes Wasser zu trinken. Das Körpergewicht ist jeweils am Versuchstag nach dem Frühstück bestimmt worden.
Nach dem Wasserstoß werden die Versuchspersonen 100 bis 120 Minuten lang alle 10 Minuten aufgefordert, die Blase vollständig zu entleeren. Einige Patientin, besonders die älteren, hatten Schwierigkeiten, dieser Aufforderung pünktlich nachzukommen, obwohl eine Vergrößerung der Prostata in keinem Fall gefunden wurde. Zu einer Blasenkatheterisierung konnten wir uns wegen der dabei eventuell auftretenden Diuresebeeinflussung durch Schmerzreize oder Druckgefühl bei liegendem Katheter nicht entschliessen.

Wie im Urin der Ruheperiode wird in den 10 bis 12 Zehn-Minuten-Urinportionen das Volumen (Milliliter), die Osmolarität (Milliosmol/Liter) sowie Natrium und Kalium (mVal/Liter) bestimmt. Die Messung der Volumina erfolgt mit 100 ml Meßzylindern, die Bestimmung der Osmolarität mit dem Gefrierpunktosmometer.

Im Vergleich zu den Rattenversuchsserien wird bei den vorliegenden Versuchen lediglich eine Volumeneinheitsänderung (Milliliter statt Mikroliter) entsprechend den größeren Urinvolumina beim Menschen durchgeführt.

Betont sei, daß es sich bei allen Versuchspersonen um sogenannte "Aufstehpatienten" handelt. Bei fast allen Patienten sind Osteosynthesen der vorliegenden Frakturen wenigstens 14 Tage vor dem Versuch vorgenommen worden und die Mobilisationsphase ohne Belastung der operierten Extremität beginnt 2 bis 3 Tage nach der Operation. Entsprechend diesem Umstand sind alle Patienten in der Lage, den Wasserversuch stehend, in den Pausen im Badezimmer umhergehend, zu absolvieren.

Die arteriellen Blutdruckwerte waren bei allen Patienten auch postoperativ im Normbereich. Die Bestimmung der Harnstoff- und Kreatininwerte im Serum ergaben bei keinem Patienten einen pathologischen Wert. Des weiteren fanden sich in keinem Fall Oedeme. Wie schon erwähnt, befand sich kein Proband in der unmittelbaren postoperativen Phase. Die Bestimmung der Serumelektrolyte, die routinemäßig prä- und postoperativ kontrolliert werden, ergaben in jedem Fall Normwerte. Anzeichen für eine Erkrankung im Bereich der endokrinen Regulation waren nicht vorhanden.

KRITIK DER METHODE

Die Operation mit Anlage des Duodenalkatheters ist auch bei guter Technik für die Versuchstiere eine gewisse Belastung. Die Störung des Allgemeinbefindens findet Ausdruck im gestörten Freß- und Trinkverhalten. Am ersten postoperativen Tag nimmt die Ratte kaum Nahrung auf und die Trinkmenge liegt zum Teil unter, zum Teil über der Norm. Bei einigen Versuchstieren beginnt schon am zweiten postoperativen Tag ein normales Freß- und Trinkverhalten, während dies bei anderen erst nach 3 bis 4 Tagen der Fall ist. Es wird deshalb in unseren Versuchsreihen insofern Rücksicht genommen, als die Ratten im Mittel erst am 6. postoperativen Tag zu Versuchen genommen werden.

Daß die Äthernarkose verschiedene Auswirkungen auf die Diurese hat, haben KÜSTERMANN und HABERICH sowie WOIDT und HABERICH (1967/68) beschrieben. Auch in diesen Untersuchungen treffen wir auf das Problem der durch die Äthernarkose gestörten Ruhediurese. Die anfängliche Hemmung der Diurese ist ganz verschieden lang und in einigen Versuchen kommt es erst nach einer Stunde zu der beschriebenen periodischen Diurese. Diese wiederum dauert manchmal 2 Stunden oder länger. Die Ratten mit dauernd periodischer Diurese und starkem Amplitudenwechsel werden aus dem Versuch genommen.
Um dieses, zum überwiegenden Maße noch der Narkose, zum anderen einer individuellen Nierensekretionsrhythmik (KÜSTERMANN und HABERICH, 1967) anzulastende Verhalten voll zu berücksichtigen, wird vom Ende der Äthernarkose bis zum Beginn des Versuches 3 - 4 Stunden abgewartet, bis tatsächlich eine über mindestens 20 Minuten dauernde, gleichmäßige Ruhediurese erreicht ist oder die periodischen Schwankungen eine viel kleinere Amplitude erreicht haben.

Da die letzten 10 Minuten vor intraduodenaler Wassergabe bzw. Gabe von halbphysiologischer NaCl-Lösung für unsere Versuche von entscheidender Bedeutung sind, werden bei den Versuchen, die trotz Wartezeit immer noch eine geringe Periodik aufweisen, Totraumkorrekturen für die Berechnung der osmotischen und der Mineralausscheidung durchgeführt. Es wird dabei eine der jeweiligen Kathetergröße entsprechende Tropfenzahl vor der letzten 10-Minuten-Periode berücksichtigt und das jeweilige Mittel berechnet. Eine Kontrollmöglichkeit ist die, daß man die osmotische Ausscheidung (Mikroosmol/Minute) zweier aufeinanderfolgender 10-Minuten-Urinportionen vor dem Wasserstoß berechnet. Gleichen die Werte einander recht genau, so darf man annehmen, daß die Totraumkorrektur reell ist, denn unter Kontrollbedingungen darf man annehmen, daß die osmotische Ausscheidung in der Zeiteinheit konstant ist.

Die Blasenkatheterkapazität beträgt bei unseren Versuchen je nach Katheterart (PVC 2 und 3) 4 bis 8 Tropfen. Die Gesamttotraumkapazität wird mit 6 bis 10 Tropfen veranschlagt. Bei 70% der Versuche wird ein PVC 2-Katheter benutzt. Bei gleichmäßig niedriger Diurese dürfte der Totraumfehler gering sein; ebenso bei einer gleichmäßig starken Diurese (z.B. 6 - 10 Tropfen/Minute). Am größten wird der Totraumfehler dann sein, wenn (a) die 10-Minuten-Diurese geringer ist als der Totraum und (b) die Diurese sich zwischen zwei Sammelperioden stark ändert. Es wird versucht, diese Verhältnisse bei der späteren Berechnung zu berücksichtigen.

Unabhängig von der Bestimmung der Ruheausscheidung von Mineralien und osmotisch aktiver Substanz ist die Festlegung der Ruhevolumenausscheidung. Diese muß über eine längere Zeit ermittelt werden, z. B. über die letzten 30 Minuten vor dem Wasserstoß.

Die lange Wartezeit von 3 bis 4 Stunden bis zum Zeitpunkt der Hydrierungsstöße stellt schon eine Beeinflussung der Versuchsergebnisse dar, insofern als sie einer "Durstzeit" entspricht, die zu einem mehr oder minder großen Wasserbedarf der Tiere führt. Da die Versuche jedoch in einem Zeitraum vorgenommen werden, in dem die Tiere sowieso kein Wasser zu sich nehmen (11 bis 16 Uhr) wird diese Wartezeit nicht als ein unphysiologischer "Stress" bewertet. Außerdem ist zu bedenken, ob nicht die Wartezeit zu einer erwünschten Nivellierung der Ausgangsbedingungen führt: die Tiere haben genügend Zeit, etwa vorhandene Unterschiede ihrer Hydrierungszustände auszugleichen.

Bei Versuchen mit Patienten einer traumatologischen Station sind alimentäre Einflüsse, z. B. auf die Mineralausscheidung zu berücksichtigen. Wie in der Methodik beschrieben, erfolgt die Ernährung der Versuchsratten generell mit Altromin - R. Diese Normierung der Ernährung ist bei Patienten schlecht möglich, vor allem wenn man berücksichtigt, daß bei keinem dieser Patienten Erkrankungen der Verdauungs- oder Stoffwechselorgane vorliegen, die die Einhaltung einer vorbereitenden Diät sinnvoll erscheinen ließe. Um hier Einflüsse, z. B. durch stärker salzhaltige Nahrungsmittel, die von Angehörigen mitgebracht werden könnten, auszuschließen, ist am Besuchstag und am Tag danach kein Versuch durchgeführt worden. Abgesehen von diesem kaum zu kontrollierenden Faktor sind absichtlich Patienten nach längerem stationären Aufenthalt zu Versuchen herangezogen worden, die also mindestens schon 20 Tage die Kost der Krankenhausküche mit normalem Salzgehalt erhalten haben.

Obwohl den Patienten die vollständige Blasenentleerung als wichtiger Punkt erläutert wurde, und aus erwähnten Gründen eine Blasenkatheterisierung absichtlich nicht durchgeführt wurde, ist bei der Messung der Osmolarität der Urinportionen und deren Vergleich mit den Urinvolumina deutlich geworden, daß nach der Periode der stärksten Diurese bei den dann kleineren Urinvolumina die Blasenentleerung unvollständig gewesen sein muß. Die festgestellten Unregelmäßigkeiten der Blasenentleerung sind teilweise gering gewesen. Für groborientierende klinische Untersuchungen könnte man sie vernachlässigen.

Der Aussagewert der vorliegenden Arbeit wäre jedoch durch Verwendung der Volumenschwankungen wesentlich beeinträchtigt worden. Unvollständige Blasenentleerungen wurden hauptsächlich bei Patienten über 40 Jahre gefunden. Es sind deshalb bei der Berechnung der Ergebnisse die Versuche von vier jüngeren Patienten (12, 17, 25, 34 Jahre) verwendet worden, deren Urinvolumina in allen Perioden mit den gemessenen Osmolaritäten exakt korrelierten.

E R G E B N I S S E

Abbildung 2 stellt Volumenausscheidungskurven nach stoßweiser Gabe von Wasser, entsprechend 1 % des Körpergewichts der Versuchstiere, dar. Die Abb. 2 zeigt den zeitlichen Verlauf der Ausscheidung des stoßweise zugeführten Wassers. Die den Kurvenverlauf bestimmenden Punkte entsprechen den jeweiligen 10-Minuten-Volumina Urin, die von dem gegebenen Volumen subtrahiert werden. Es wurden die jeweils in 10-Minuten-Perioden ausgeschiedenen Überschußvolumina berechnet, indem von den tatsächlich ausgeschiedenen Volumina die Ruhevolumina pro 10 Minuten abgezogen wurden. Um die Diuresekurven unmittelbar miteinander vergleichen zu können, wurden die Volumina in einem prozentualen Verhältnis zum gegebenen Volumen (= 100 %) angegeben. Diese Werte wurden in Abb. 3 als Summenkurven dargestellt, so daß die Endwerte angeben, ob Volumen retiniert oder überschüssig ausgeschieden wurde.

Wenn nun das Urinzeitvolumen der entsprechenden Periode mit der Osmolarität der gleichen Periode multipliziert wird, erhält man die in der Zeiteinheit ausgeschiedene osmotische Substanz (Mikroosmol/10 Minuten). Es wurde die Änderung der osmotischen Ausscheidung gegenüber der Kontrollperiode ausgerechnet (Delta Mikroosmol/10 Minuten). Um sich ein Urteil über die physiologische Bedeutung solcher Änderungen bilden zu können, kann man das Delta Mikroosmol als ein isoton äquivalentes Volumen angeben, indem man diejenigen Flüssigkeitsmengen berechnet, in denen die Delta Mikroosmol aufgelöst eine isotone Konzentration ergeben. Um diese Werte unmittelbar mit den Volumen-Ausscheidungskurven vergleichen zu können, werden auch diese isoton äquivalenten Volumina in ein prozentuales Verhältnis zum intraduodenal verabreichten Volumen gesetzt. Negative Werte bedeuten dabei überschüssige osmotische Ausscheidung, positive Werte bedeuten Einsparung von osmotischer Substanz.

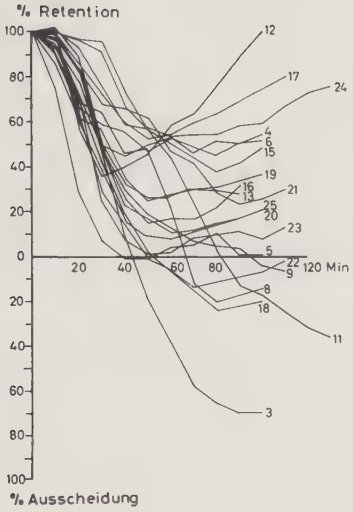


Abb. 2

Volumenausscheidungskurven nach Gabe von Wasser entsprechend 1 % des Körpergewichts bei der Ratte.
Ordinate: Werte in Prozent des gegebenen Volumens.
Summenkurven.

Eine Betrachtung der Abb. 2 zeigt, daß die Ratten das Wasser vollständig ausscheiden. Diese Gruppe wollen wir Typ B nennen. In weiteren Gruppen findet sich eine fast vollständige Retention (Typ C) und eine überschüssige Ausscheidung des Wassers (Typ D). Die Ergänzung der Abb. 2 mit den Kurven der isotonen Äquivalente ergibt, daß es bei überschüssiger Ausscheidung von Wasser (Typ D) auch zu einer überschüssigen Abgabe von osmotischer Substanz kommt. Bei Typ B kommt es dagegen zu einer Retention von Stoffen. Bei Typ C muß eine Unterscheidung gemacht werden zwischen denjenigen Ratten, die überschüssig osmotisch ausscheiden (Typ C) und denen, die zunächst ausscheiden, sodann aber retinieren (Typ A).

Die Kurven der Abb. 3 sind Mittelwertkurven der nach den obigen Gesichtspunkten gemusterten 20 Versuche.

Wasservolumina sowie isoton äquivalente Volumina sind prozentual zum Hydrierungsvolumen (1 % des Körpergewichts der Tiere) angegeben.

Eine Interpretation der dargestellten Verhältnisse ist schwierig. Insbesondere ist nicht einzusehen, warum es bei guter Ausscheidung des verabreichten Wassers (Typen B und D) zu einem so unterschiedlichen Verhalten gegenüber den osmotisch aktiven Substanzen kommt. Zur Beurteilung der Änderungen der verschiedenen Anteile des Urins in den einzelnen 10-Minuten-Perioden wurden folgende Werte berechnet:

1. Elektrolytosmotische Ausscheidung =
   $2 (Na + K)$ x Volumen
2. Nichtelektrolytosmotische Ausscheidung =
   Gesamtosmotische Ausscheidung minus Elektrolytosmotische Ausscheidung
3. Na/K Quotient

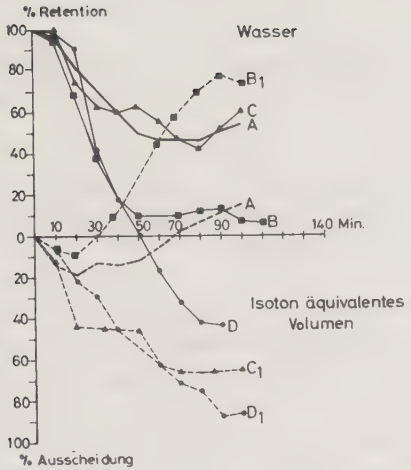


Abb. 3:

Typisierung und Mittelwertbildung der Ausscheidungskurven.

Ausgezogene Kurven: Volumenausscheidung

Gestrichelte Kurven: Osmotische Ausscheidung
als isoton-äquivalentes Volumen umgerechnet

Ordinate: wie in Abb. 2

Verhalten nach 100 - 120 Minuten:

	Wasser	Osmot. Substanz
Typ A:	Retention	Ausgeglichen
Typ B:	Ausgeglichen	Retention
Typ C:	Retention	Überschüss.Ausscheidung
Typ D:	Überschüssige Ausscheidung	Überschüssige Ausscheidung

4. Prozentanteil der NaCl-osmotischen Ausscheidung =
   2 Na x Volumen/Gesamtosmot.Aussch. x 100
5. Quotient aus $\frac{\text{Nichtelektrolytosmotische Ausscheidung}}{\text{Elektrolytosmotische Ausscheidung}}$

Keine der aufgeführten Größen ließ sich numerisch so ordnen, daß man zu guten Korrelationen zu den obigen Typen kommen konnte.

Es kommt der Verdacht auf, daß die Typisierung eine zufällige Folge des gewählten Auswerteverfahrens ist. Alle errechneten Werte beziehen sich auf einen Ausgangswert, den man zu einem zufälligen, etwa 30 Minuten dauernden Zeitraum vor der Wassergabe erhalten hat. Die Diurese, und - wie man sieht, auch die osmotische Ausscheidung kann in so weiten Zeiträumen nach oben und nach unten schwanken, daß eine Beobachtungszeit von 30 Minuten nicht ausreicht, um einen Ausgangswert festlegen zu können. Die Tabelle I macht diesen Verdacht wahrscheinlich. Sie zeigt, daß eine überschiessende Volumen- bzw. osmotische Ausscheidung immer dann errechnet wird, wenn die Ausgangswerte gegenüber dem Durchschnitt (letzte Spalte) niedrig liegen (Typ D bzw. D und C). Umgekehrt liegen bei Retention von Wasser (Typ A und C) bzw. osmotischer Substanz (Typ B) zu hohe Werte zugrunde.

In der Annahme, daß für die Festlegung der Ausgangsbeträge der Mittelwert aller Versuche größere Wahrscheinlichkeit besitzt als die Einzelwerte, wurden a l l e Versuche auf dieser Basis (Ausgangsdiurese = 203 Mikroliter/10 Minuten; Ausgangsosmotische Ausscheidung = 164 Mikroosmol/10 Minuten) umgerechnet. Abb. 4 zeigt das Ergebnis. Sämtliche Kurven zeigen nun einen etwa einheitlichen Verlauf. Alle Kurvenpaare (A,A_1; B,B_1 etc.) konvergieren gegeneinander. Das Ergebnis ist die Retention einer dem retinierten Volumen Wasser isoton äquivalenten Menge osmotischer Substanz. Die Abbildung zeigt auch, daß (a) eine Phase überschüssiger Ausscheidung von osmotisch aktiven Stoffen mit dem Zeitpunkt des Anstiegs der Diurese zusammenfällt, (b) der Zeitpunkt des Beginns der Retention

Typ	A	B	C	D	Alle Versuche
Diurese Mikroliter/1o Minuten	215	198	266	1oo	2o3
Osmotische Ausscheidung Mikroosmol/1o'	157	2oo	1oo	12o	164
n =	6	9	3	2	2o

Tab.I Vergleich der Volumen - bzw. der osmotischen Ausscheidung der einzelnen Typen (A,B,C,D) mit den Mittelwerten für alle Versuche (letzte Spalte).

Typ	ÜBERSCHIESSEND BZW! AUSGEGLICHEN	RETENTION	ALLE VERSUCHE
Diurese Mikroliter/1o Minuten	121	192	189
Osmotische Ausscheidung Mikroosmol./ 1o Minuten	117	148	143
n =	2	12	14

Tab.III Ausgangswerte (Mittelwerte) vor der Gabe halbphysiologischer NaCl-Lösung

	NE/E Quotient KONTROLLPERIODE	NE/E Quotient MAX.DIURESE	DELTA % ANTEIL NACL OSMOT. AUSSCHEIDUNG
U.G.34	0.21	0.75	- 11
U.M.17	1.1o	1.20	- 5
P.E.25	o.4o	0.76	-12
M.V.12	0.74	1.85	- 7
	M =0.61	M = 1.14	

Tab.IV Vier Patientenversuche.Der NE/E Quotient in der Kontrollperiode u. in der Phase der stärksten Diurese. Letzte Spalte:Prozentuale Abnahme der NaCl-osmotischen Ausscheidung an der gesamtosmotischen Ausscheidung in Bezug auf den Kontrollwert (Delta).

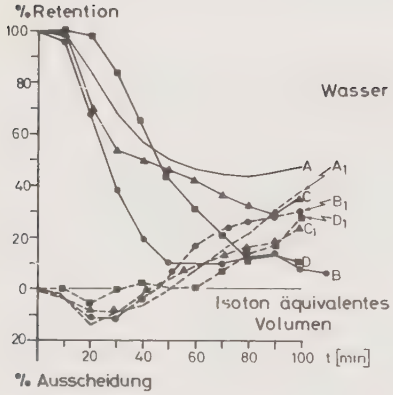


Abb. 4 :

Normierung der Ausscheidungskurven nach einem einheitlichen Mittelwert für die Kontrollperiode, (s. Text). Alle Kurven nehmen einen etwa einheitlichen Verlauf.

Merke: Bei größter Retention von Wasser findet auch die größte osmotische Retention statt. (Erläuterung: s. Abb. 3)

mit dem des beginnenden Rückgangs der Diurese zusammenfällt und (c) eine deutliche Retention (über 40 %) des Wassers nur bei Typ A vorliegt, bei welchem auch die größte Retention von osmotischem Material stattfindet.

Um zu erfahren, welche Komponente der harnpflichtigen Stoffe in der Diureseanstiegsphase vorzugsweise ausgeschieden, bzw. in der Diureseabfallphase retiniert wird, sind in der Tabelle II die

$$\frac{\text{Nichtelektrolytosmotische Ausscheidung}}{\text{Elektrolytosmotische Ausscheidung}} = \text{NE/E}$$

Quotienten angegeben. Mit wenigen Ausnahmen steigt der Quotient bei Steigerung der osmotischen Ausscheidung und sinkt bei der Retention. Dies bedeutet, daß die Änderungen der osmotischen Ausscheidung vorzugsweise auf Konto der Nichtelektrolyte gehen. Der Quotient NE/E hat für alle Versuche in der Kontrollperiode einen Mittelwert von 1.7 und steigt bis zum Zeitpunkt der maximalen Diurese auf 3,5, was einen Anstieg um etwa 100 % bedeutet.

In der Retentionsphase sinkt der Quotient auf im Mittel 1,o ab, eine Senkung gegenüber der Kontrollperiode, die nicht so stark ist, wie die vorherige Steigerung. In drei Versuchen war sogar kein Abfall gegenüber der Vorperiode zu verzeichnen.

Interessanterweise findet man eine diametrale Umkehr dieser Verhältnisse bei Vorliegen eines großen Na/K Quotienten (10 : 1 - siehe Tabelle II) wobei der anfangs vorhandene Prozentanteil der NaCl - osmotischen Ausscheidung nicht auffallend hoch ist. - Dieser Versuch wurde bei der obigen Mittelwertbildung nicht berücksichtigt. -

Q $\frac{NE}{E}$ in der	Kontroll periode	Periode d. max. Diurese	Diurese-abfall - periode
Typ A	o.66	1.4	o.6
Typ A	1.5	2.o	o.78
Typ A	o.82	1.3	o.75
Typ A	o.7	3.8	Kein Abfall
Typ A	o.2	3.o	o.13
Typ B	1.3	1.6	o.65
Typ B (Na/K=1o)	2.3	o.13	8.1
Typ B	3.8	5.8	1.1
Typ B	3.1	5.2	1.8
Typ B	2.6	3.8	o.73
TYP B	o.35	1.7	1.o (!)
Typ B	2.9	5.8	2.2
Typ B	4.o	9.o	2.8
Typ C	o.35	o.92	Kein Abfall
Typ C	o.8o	3.o	o.14
Typ C	1.5	2.4	Kein Abfall
Typ D	o.82	1.6	o.12
Typ D	4.o	8.o	2.o

Tab.II : Der Quotient Nichtelektrolytosmotische Ausscheidung/Elektrolytosmotische Ausscheidung ($\frac{NE}{E}$) in der Kotrollperiode,in der Phase der maximalen Diurese und in der Diureseabfallperiode.
Rot unterstrichen:Dieser Versuch wurde bei der Mittelwert - bildung nicht berücksichtigt.

ERGEBNISSE NACH GABE HALBPHYSIOLOGISCHER NACL - LÖSUNG

Die Versuchstiere erhalten in einer weiteren Versuchsreihe statt Wasser halbphysiologische NaCl-Lösung intraduodenal injiziert. Die Menge der gegebenen Flüssigkeit beträgt wiederum 1 % des Körpergewichtes der Tiere. Die Berechnung der Überschußvolumina und die der isoton äquivalenten Volumina erfolgt in gleicher Weise wie bei den Wasserversuchen. Bei der Ergänzung der Volumenausscheidungskurven mit den Kurven der isoton äquivalenten Volumina könnten nach dem Erscheinungsbild die Typen A, B, C und D beschrieben werden. Dieser Weg der Interpretation ist hier fallengelassen worden und zwei prinzipielle Verhaltensweisen unterschieden:
(a) wird das gegebene Volumen vollständig (n=3) oder überschüssig (n=2) ausgeschieden bei ausgeglichener oder überschüssiger Abgabe osmotisch aktiven Materials und (b) das gegebene Volumen und osmotische Substanz retiniert (n=12).
Die Mittelwertkurven dieser beiden Verhaltensweisen stellt die Abb. 5a dar. Entsprechend dem Urinausscheidungsverhalten wird also entweder osmotisch aktive Substanz überschüssig ausgeschieden oder retiniert. Die Überschußvolumina bzw. die isoton äquivalenten Volumina sind prozentual zum gegebenen Volumen dargestellt.

Die weitere Bewertung der durchgeführten Versuche bzw. der Verhältnisse, die in Abb. 5a gezeigt sind, stößt auch hier auf die Problematik der unterschiedlichen Ausgangswerte (= Kontrollwerte) der Diurese bzw. der osmotischen Ausscheidung. Es werden auch deshalb hier die Ausgangswerte, die für den Kurvenverlauf allein bestimmend sind, für die beiden beschriebenen Ausscheidungsverhaltensweisen und außerdem für alle Versuche gemittelt. Nach Tabelle III ergibt sich sodann, daß diejenigen Versuche mit unterdurchschnittlicher Ruhediurese (121 gegen 189 Mikroliter/10 Minuten) bzw. ruheosmotischer Ausscheidung (117 gegen 143 Mikroosmol/10 Minuten) im Versuch überschüssig ausscheiden bzw. osmotisch

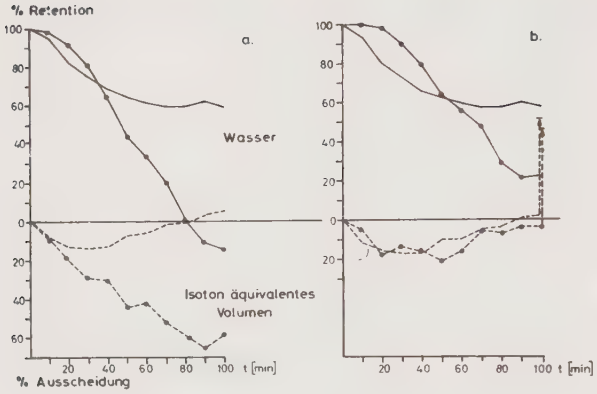


Abb.5a: Mittelwertbildung der beiden prinzipiellen Verhaltensweisen nach Gabe halbphysiologischer NaCl - Lösung.

Die ausgezogen punktierte obere und die gestrichelt - punktierte untere Kurve entsprechen der Verhaltens - weise
(a): Überschüssige Abgabe von Wasser und ebenfalls überschüssige Abgabe osmotisch aktiver Substanz.

Die ausgezogene obere und gestrichelte untere Kurve repräsentieren die Verhaltensweise
(b): Retention von Wasser und geringe Retention von osmotisch aktiver Substanz.

Abb.5b: Die Abbildung zeigt die entsprechenden Kurven der Abb.5a nach der Berechnung eines einheitlichen Mit - telwertes für die Kontrollperioden.Die beiden Pfeil - spitzen bei 1oo Minuten entsprechen den tatsächlichen Endpunkten der Kurven der isoton äquivalenten Volu - mina unter Berücksichtigung des mit der halbphysio - logischen NaCl - Lösung zugeführten osmotischen Materials.

aktives Material abgeben. Andererseits errechnete man bei überdurchschnittlichen Ausgangswerten (192 gegen 189 Mikroliter/10 Minuten bzw. 148 gegen 143 Mikroosmol/10 Minuten) Retentionen von Volumen und osmotischer Substanz.

Es erfolgte deshalb analog zu den Wasserversuchen die Umrechnung aller Versuche (s. u.) unter Zugrundelegung der Durchschnittswerte aller Versuche (Diurese 189 Mikroliter/10 Minuten; osmotische Ausscheidung 143 Mikroosmol/10 Minuten). Allerdings wurden aus unten zu erläuternden Gründen 3 Versuche aus der Mittelwertbildung herausgenommen.

Die Abb. 5 b zeigt nun, daß die Tendenz der Annäherung der Volumenausscheidungskurven mit denen der isoton äquivalenten Volumina bei beiden Verhaltenstypen gegeben ist. Im Unterschied zu den Wasserversuchen ist eine Konvergenz nicht gegeben, wenn man jedoch berücksichtigt, daß halbphysiologische NaCl - Lösung gegeben wurde und somit osmotisch aktives Material zugeführt worden ist, befindet sich der Endpunkt der tatsächlich isoton äquivalenten Voluminakurven an den durch Pfeile in der Abb. 5 b bezeichneten Punkten. Einmal findet sich somit eine Retention osmotisch aktiven Materials entsprechend der Wasserretention, zum anderen eine Überschneidung der Kurve des isoton äquivalenten Volumens durch die Diuresekurve. In letzterem Falle muß angenommen werden, daß eine ADH Unterdrückung durch den Reiz des zugeführten Volumens eingetreten ist.

Auf der Suche nach dem Stoff, der entsprechend dem Kurvenverlauf der Abb. 5 b zum Zeitpunkt der stärksten Diurese verantwortlich für die überschüssige Abgabe osmotisch aktiver Substanz ist, findet sich bei der Berechnung des NE/E Quotienten ebenfalls ein Anstieg der Fraktion der Nichtelektrolyte. Entsprechend der Tabelle II für die Wasserversuchsserie ist für jeden Versuch dieser Untersuchungsreihe der NE/E Quotient in der Kontrollperiode

und in der Phase der stärksten Diurese errechnet worden. Sodann erfolgt die Berechnung der Mittelwerte für diese beiden Perioden. Hier findet sich ein Anstieg von einem Ruhewertquotienten von 1,9 auf 2,81 zum Zeitpunkt der maximalen Diurese, der im allgemeinen 20 bis 40 Minuten nach Gabe von 0.45-prozentiger NaCl-Lösung erreicht ist. Wie bereits berichtet, stieg der NE/E Quotient für die entsprechenden Perioden nach Wassergabe von 1,7 auf 3,5.

Wie bei den Wasserversuchen findet eine Umkehr dieses Ergebnisses nach Gabe von halbphysiologischer NaCl-Lösung bei einem Versuch, der in der Kontrollperiode einen überdurchschnittlichen Na/K Quotient (über 3) hat, statt. Der NE/E Quotient fällt bei diesem Versuch mit Eintritt der maximalen Diurese ab (1 bis 0.8), während in der gleichen Phase eine Steigerung des Prozentanteils der NaCl - osmotischen an der Gesamtosmotischen Ausscheidung um 15 % zu verzeichnen ist. Insgesamt jedoch läßt sich dieser Versuch in die weiter oben beschriebenen Versuche einordnen: die Ruhediurese ist nicht im Extrembereich und nach Volumengabe findet eine mittlere Retention statt.

In der vorliegenden Versuchsserie finden sich außerdem 3 Versuche, die sich nicht wie oben beschrieben einordnen lassen. Die mittlere Ruhediurese liegt bei den 3 Versuchen bei 239 Mikroliter/10 Minuten und trotzdem kommt es hier zu einer hohen Ausscheidung von Wasser, was eigentlich dem widerspricht, was über die Begründung für die Korrektur auf einen Mittelwert der Ruhewerte gesagt wurde. Die gemeinsamen Charakteristika dieser 3 Versuche sind:

1) Zum Zeitpunkt der maximalen Diurese sinkt der NE/E Quotient durchschnittlich von 1,4 auf 0,7.
2) Der Na/K Quotient steigt an.
3) Der prozentuale Anteil der NaCl - osmotischen an der gesamtosmotischen Ausscheidung nimmt stark zu.

Aus diesen Ergebnissen, die im Gegensatz zum Verhalten der übrigen Versuche stehen, muß man schließen, daß die Diurese bei diesen Versuchen durch die 0.45-prozentige NaCl - Lösung modifiziert wurde. Als Modifikationsmechanismen kommen einmal die ADH Unterdrückung durch Volumenreiz, zum anderen eine Natriurese, die durch den Anstieg des Na/K Quotienten und der NaCL - osmotischen Ausscheidung vorhanden ist, in Frage.

ERGEBNISSE DER PATIENTENVERSUCHE

Nachdem in den zwei bisher beschriebenen Versuchsserien eine Übereinstimmung in den wesentlichsten Ergebnissen vorliegt, interessiert das Verhalten des Menschen nach oraler Wassergabe unter Berücksichtigung der auch bei den Rattenversuchen durchgeführten Messungen. Die Patienten trinken Wasser entsprechend 1 % ihres Körpergewichts innerhalb von 2 bis 3 Minuten. Für die graphische Darstellung (Abb. 6) der Meßergebnisse wird der gleiche Berechnungsmodus wie in den vorhergehenden Versuchsserien angewandt.
Um vergleichbare Werte zu erhalten, erfolgt die Angabe aller Werte in einem prozentualen Verhältnis zum oral gegebenen Volumen. Abb. 6 zeigt die Ergebnisse von 4 Versuchspersonen, die 12, 17, 25 und 34 Jahre alt sind. Die Gründe für die Beschränkung auf vier junge Versuchspersonen sind im methodischen Teil erläutert. Die Diuresekurven sind durch die Angabe des jeweiligen Alters des Patienten bezeichnet (12, 17, 25, 34). Es findet sich eine Urinausscheidung, die nach 100 bzw. 120 Minuten zwischen 43 und 81 % des gegebenen Volumens liegt. Verglichen mit den Rattenversuchen ist der Diuresebeginn geringfügig träger. Bei 3 Versuchspersonen liegt der Diureseanstieg nach 10 Minuten um 10 %, während bei der mit "17" bezeichneten Kurve eine Ausscheidung erst 50 Minuten nach der Wassergabe beginnt. Auf die weiteren Besonderheiten dieses Versuches soll später noch eingegangen werden.

Wie Abb. 6 zeigt, ist entsprechend dem unterschiedlichen Volumenausscheidungsverhalten eine individuelle Anpassung der Ausscheidung osmotisch aktiver Substanz zu erkennen. Denn

1) läuft eine deutliche Einsparung osmotisch aktiver Substanz parallel zu der oben erwähnten Volumenretention (17), die jedoch nur solange dauert, bis die Diurese in Gang kommt. Bei "17" ist das nach 50 Minuten der Fall. Sodann beginnt, vergleichen mit dem Ruhewert, eine überschüssige Ausscheidung osmotisch aktiver Substanz.

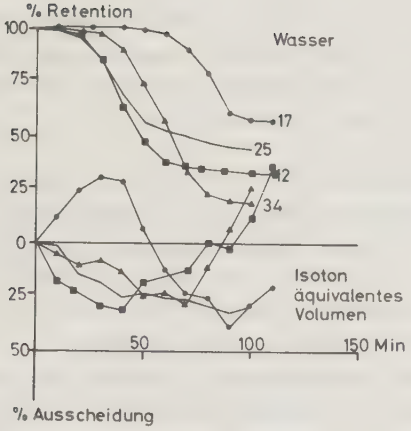


Abb. 6: Vier Patientenversuche
Die Volumenausscheidungs- und die Kurven der isoton äquivalenten Volumina jedes Patienten sind mit entsprechenden Punkten gekennzeichnet.

"17": runde Punkte: Eine Einsparung osmotisch aktiver Substanz läuft parallel mit einer Volumenretention.

"25": ausgezogene Linie: Eine rechtzeitig beginnende Volumenausscheidung ist kombiniert mit einer sofort beginnenden Abgabe osmotisch aktiven Materials.

"34": dreieckige Punkte und

"12": viereckige Punkte: Nachdem die Diurese Kontrollwerte erreicht hat (80-100 Min.) findet sich eine deutliche Einsparung osmotisch aktiver Substanz.

2) Parallel zu einer rechtzeitig beginnenden Wasserausscheidung kommt es auch sofort zu einer überschüssigen Abgabe osmotisch aktiver Substanz (25, 12, 34).

3) Wenn die Diurese etwa 80 bis 90 Minuten nach der oralen Wassergabe wieder Kontrollwerten zustrebt, erreicht die osmotische Ausscheidung zunächst ebenfalls Kontrollwerte. Danach findet man eine deutliche Einsparung osmotisch aktiver Substanzen.

Abermals stellen wir uns die Frage nach der Verteilung der Elektrolyte und Nichtelektrolyte in der Kontrollperiode und der Phase des stärksten Diureseanstiegs.
In der Tabelle IV sind die errechneten Werte des NE/E Quotienten für die Kontrollperiode und die Periode des stärksten Diureseanstiegs in die beiden ersten Spalten eingetragen.
Die aus den vorherigen Versuchsreihen erhaltenen Ergebnisse werden hier bestätigt. Der NE/EQuotient steigt, ausgehend von der Kontrollperiode, in der Diuresephase bei allen Versuchen an. Der Anstieg ist minimal bei U.M. "17". Hier liegt wiederum in der Kontrollperiode und in allen übrigen Versuchsperioden ein relativ hoher Na/K Quotient vor (Na/K = 5). Bei den beschriebenen Rattenversuchen (Wassergabe) fanden wir gegenüber der Kontrollperiode einen Abfall des NE/E Quotienten zur Zeit der maximalen Diurese bei einem Na/K Quotienten von 10. Die Mittelwerte der Patientenversuche ergeben einen NE/E Quotienten in der Kontrollperiode von 0.61 und während der maximalen Diuresephase von 1.14. Vergleichend dazu erwähnen wir noch einmal das entsprechende Ergebnis der Rattenversuche, bei denen der NE/E Quotient von 1.7 auf 3.5 anstieg.

Es ergibt sich also in beiden genannten Versuchsreihen eine knappe Verdoppelung des NE/E Quotienten zum Zeitpunkt der stärksten Diurese.

In die 3. Spalte der Tabelle IV ist die prozentuale Abnahme der NaCl-osmotischen Ausscheidung an der gesamtosmotischen Ausscheidung in Bezug auf den Kontrollwert eingetragen (Delta). Es finden sich vier negative Werte. Daraus kann man schließen, daß der Anstieg des NE/E-Quotienten

a) bedingt ist durch eine Zunahme der Nichtelektrolyte und
b) durch eine Abnahme der Elektrolyte.

Entsprechend dem minimalen Anstieg des NE/E Quotienten bei U.M. "17" ist die Abnahme der NaCl-osmotischen Ausscheidung an der gesamtosmotischen Ausscheidung gegenüber dem Kontrollwert am geringsten.

D I S K U S S I O N

Untersuchungen über das Urinausscheidungsverhalten nach oraler oder direkt enteraler Wassergabe bzw. Gabe von hypo-, iso- und hypertonen Lösungen sind in der physiologischen und klinischen Literatur mehrfach beschrieben. Es ist dabei einmal das Augenmerk lediglich auf das Volumenausscheidungsverhalten, zum anderen sowohl auf die Volumenausscheidung als auch auf die Konzentrationen der abgegebenen Urinportionen gerichtet gewesen.

Schon vor VOLHARD (1910), dessen Wasserbelastungsversuche noch heute in einigen Kliniken durchgeführt werden, prüfte ALBARAND (1905) die Ausscheidungsgeschwindigkeit einer oral gegebenen Wassermenge. Nach dem Trinken von 600 ml Wasser fand er nach 2 bis 3 Stunden eine fast vollständige Ausscheidung dieser Menge. Die Versuchsanordnung wurde kritisiert; für ein unterschiedliches Ausscheidungsverhalten gesunder und kranker Personen wurden extrarenale Ursachen verantwortlich gesucht. Um Unterscheidungsmerkmale der gesunden von der kranken Niere zu finden, war ALBARAND (1905) der Auffassung, daß die prompte Ausscheidung einer Wassermenge für eine normale, die verzögerte Ausscheidung für eine gestörte Funktion der Niere sprach. Im produzierten Urin wurde bei normalen Personen Harnstoff bestimmt und prozentual vermindert, jedoch absolut vermehrt während der Ausscheidungsperiode gefunden. Weiterhin schien die normale Niere neben der raschen Ausscheidung von Wasser durch eine vermehrte Ausscheidung harnpflichtiger Substanzen gekennzeichnet zu sein. Dies konnte später mehrfach und auch von uns bestätigt werden.

Um extrarenale Faktoren bei der Bewertung der Wasserbelastung auszuschließen, gaben VAQUEZ und COTTET (1912) vor der Wasserbelastung 3 Tage eine Standarddiät und die Versuchszeit betrug 4 Tage, während der mehrmals Wasserportionen gegeben und die Urinausscheidung zu verschiedenen Tages- und Nachtzeiten gemessen wurden. Sie fanden bei Normalpersonen, daß eine gegebene Flüssigkeitsmenge nach 2 Stunden ausgeschieden ist und in der Phase der stärksten Diurese das spezifische Gewicht auf 1005 absank.
Es wurde Chlorid im Urin gemessen und relativ vermindert, in der Phase der stärksten Diurese jedoch absolut vermehrt gefunden. In der Nacht war sowohl die ausgeschiedene Wassermenge als auch die der Chloride vermindert.

VOLHARD hat die Versuchsanordnung von VAQUEZ und COTTET betreffend Vorbereitungszeit und Versuchsdauer vereinfacht und andererseits die Durchführung gestrafft. Die Straffung betraf im wesentlichen die exakte Einhaltung der Urinausscheidungszeiten. Nachdem die Versuchsperson 2 Liter Wasser oder dünnen Tee in einer halben Stunde getrunken hatte, mußte alle 30 Minuten die Blase entleert werden. Sodann wurden für die Bewertung die Harnvolumina und das jeweilige spezifische Gewicht gemessen und in Kurven eingetragen. Abgesehen davon, daß dieser Test eine groborientierende Untersuchung ohne Erkennungsmöglichkeit der glomerulären oder tubulären Suffizienz bzw. Insuffizienz darstellt, haben sich viele Gegner (WOLLHEIM 1960/61) dieser Untersuchungsmethode schon deshalb gefunden, weil einer großen Patientenzahl die Wasseraufnahme von 2 Liter nicht zugemutet werden kann, ohne diese gleichzeitig zu gefährden.

MARX (1925/26) untersuchte das Verhalten der Hämoglobin-Konzentration im Blut und der Urinausscheidung nach Gabe von verschiedenen Wasservolumina.

Während die Änderungen der Hämoglobin-Konzentration unabhängig von den zugeführten Wassermengen eintraten, fand er die ausgeschiedenen Harnmengen ganz abhängig vom gegebenen Volumen. MARX beschrieb, daß die Harnausscheidung einen Gipfel etwa 1 Stunde nach Wassergabe erreicht und sodann rasch zur Ausgangsausscheidung abfällt, und daß das spezifische Gewicht des Urins den tiefsten Punkt (1000) zur Zeit der stärksten Diurese hat, dann zum Ausgangswert oder höher ansteigt (1018 - 1025). Die im Urin gemessenen Chloridwerte gingen dem spezifischen Gewicht parallel und waren unabhängig vom Serumchlorspiegel. Auffallend bei den Versuchen von MARX ist die spät eintretende Blutverdünnung (30 bis 40 Minuten), doch schnell beginnende Diurese nach oraler Flüssigkeitsaufnahme. MARX vermutete eine primäre Flüssigkeitsspeicherung in der Leber. Diese Vermutung wurde dann von HABERICH und AZIZ 1965 durch Untersuchungen über die Flüssigkeitsspeicherung in der Leber nach enteraler Wasserresorption bewiesen. Die gleichen Autoren konnten auch die relativ rasch eintretende Diurese, die schon vor der Blutverdünnung begann, durch einen osmoreceptorischen Mechanismus in der Leber erklären (HABERICH, AZIZ, NOWACKI 1965).

ALBARAND, VAQUEZ und COTTET, VOLHARD und MARX haben die Volumenausscheidung unter Berücksichtigung des Zeitfaktors und das Verhalten des spezifischen Gewichtes bzw. von Chlorid und Harnstoff im Versuchsablauf beobachtet und beschrieben. Es findet sich jedoch bei keinem dieser Autoren eine Messung der Urinosmolarität bzw. der osmotischen Ausscheidung und deren Umrechnung in isoton äquivalente Volumina, was die Möglichkeit eröffnet, die Diurese hinsichtlich ihres Volumens während bestimmter Zeitperioden mit der Retention bzw. überschüssigen Abgabe der im Urin erscheinenden osmotisch aktiven Substanzen direkt zu vergleichen und damit einen Regulationsmechanismus zu erkennen.

Diese Messungen und Berechnungen sind für die vorliegende Arbeit durchgeführt worden, und die Urinvolumina und osmotische Ausscheidung wurden in einer solchen Relation gefunden, daß ein etwa retiniertes Wasservolumen in einer isotonen Konzentration retiniert wird. Dieses Ergebnis muß als weiterer Regulationsmechanismus des Wassergleichgewichts des Körpers bzw. der Aufrechterhaltung der Isotonie der Körperflüssigkeiten angesehen werden.

Bei der weiteren Aufgliederung der osmotisch aktiven Substanzen in Elektrolyte und Nichtelektrolyte konnte errechnet werden, daß bei überschüssiger Ausscheidung osmotisch aktiven Materials in den ersten 20 bis 30 Minuten nach Wassergabe überwiegend eine Ausscheidung der Nichtelektrolyte erfolgte. Der innerhalb der Fraktion der Nichtelektrolyte für die Urinosmolarität verantwortlichste Teil ist Harnstoff. So findet sich bezüglich dieses Ergebnisses Übereinstimmung mit ALBARAND (1905), ULLRICH (1962) und H.W.SMITH (1951), die bei ihren Untersuchungen zum Zeitpunkt der maximalen Diurese ebenfalls Harnstoff absolut vermehrt im Urin fanden. Die Ursache hierfür sieht ULLRICH (1962) im intrarenalen Kreislauf des Harnstoffs. Der Harnstoff diffundiert zum Teil aus den Sammelrohren heraus und wird vom Blut abtransportiert. Diese Harnstoffmengen rezirkulieren jedoch und erscheinen über die HENLE'schen Schleifen und distalen Tubuli wieder in den Sammelrohren. Dieser Vorgang findet sich besonders ausgeprägt bei Vorliegen einer Wasserdiurese, um die es sich bei den zu diskutierenden Versuchen handelt. Die Mehrausscheidung von Harnstoff, die wir über den Nichtelektrolyt/Elektrolyt-Quotienten (NE/E) ermittelt haben, scheint ein weiterer Mechanismus zur Regulation des Elektrolytbestandes der Körperflüssigkeiten zu sein. Denn gleichzeitig mit der Harnstoffmehrausscheidung findet ja in der Periode der stärksten Diurese ebenfalls eine entsprechend dem Kurvenverlauf der isoton äquivalenten Volumina absolute Mehrausscheidung der Elektrolyte, allerdings geringer als die des Harnstoffs, statt.

SCHWAB (1959) und DEETJEN (1960) berichteten bei Änderung des Stromvolumens (z. b. Wasserdiurese) in den Tubuli von ebensolcher Stromverstärkung im vaskulären System der Niere (Haarnadelgegenstromprinzip W. KUHN (1962), und damit würde es zu einem "Überfahren" des Konzentrationsmechanismus kommen. Unabhängig von Regulationen durch den ADH-Mechanismus oder durch Aldosteron, die bei der Wasserdiurese nicht oder nur gering vorhanden sind, wäre die Harnstoffmehrausscheidung in dieser Situation ein Schutzmechanismus vor einem noch größeren Elektrolytverlust.

Die Umkehr dieses Ergebnisses bei Versuchspersonen bzw. Versuchstieren mit hohem Na/K Quotienten in der Kontrollperiode ist bisher nicht beschrieben worden. Bei der Anwendung der in dieser Arbeit beschriebenen Versuchsanordnung in der Klinik müßte berücksichtigt werden, daß bei hohem Na/K Quotienten schon v o r Versuchsbeginn eine Ergebnismodifikation zu erwarten ist, die ohne Berücksichtigung dieses Ergebnisses als pathologische Nierenfunktion gewertet werden könnte.
Es bleibt zu untersuchen, ob bei den vorgefundenen Fällen mit hohem Na/K Quotienten in der Kontrollperiode und anschließender überwiegender Ausscheidung von Elektrolyten ein erhöhter Natriumbestand interstitiell oder intravasal oder in beiden Flüssigkeitsräumen gleichzeitig vorliegt. Inwieweit eine Aldosteronwirkung im Sinne einer Über- bzw. Unterproduktion vorliegt, ohne daß Zeichen einer Nebenniere-renerkrankung vorliegen, bleibt weiterhin zu klären.

Die Ausscheidung des oral bzw. enteral gegebenen Wasser ist bei Mensch und Tier frühzeitig. Es findet sich beim Menschen eine geringfügig trägere Diuresereaktion auf das gegebene Volumen als bei der Ratte, doch liegen die Werte im Bereich der Ergebnisse, die HABERICH berichtete.

Danach ist die Diuresesteigerung nach Wassergabe in der Periode von 0 bis 10 Minuten 10 bis 15 %, in der Periode von 10 bis 20 Minuten 80 bis 120 %. Die etwas trägere Diuresereaktion beim Menschen könnte einmal erklärt werden durch eine langsamere Resorption des Wassers, zum anderen dadurch, daß das vorhandene ADH verzögert abgebaut wird. Da nach den angegebenen Zeiten eine Hypotonie des Blutes noch nicht eingetreten ist (GARBRECHT und HABERICH 1966) und die gegebenen, relativ geringen Volumina (1 % des Körpergewichts) die Volumenreceptoren im linken Vorhof des Herzens (GAUER 1956) noch nicht ansprechen konnten, stellt sich auch in dieser Arbeit die Frage nach dem adäquaten Diuresereiz. Wie VERZAR (1929) beschrieb, wird von hypotonischen Lösungen Wasser und 0.25 bis 0.75 prozentige NaCl-Lösungen leicht resorbiert. VISSCHER (1944) hat die Resorptionsverhältnisse besonders exakt untersucht und fand zunächst einen Einstrom von Elektrolyten in das Darmlumen und Wasser in die Blutrichtung, so daß schließlich eine isotone Resorption erfolgen konnte. VERZAR stellte weiterhin fest, daß bei einem Lösungsgehalt von 1 % NaCl die Resorption völlig aufhörte. Erst nach Wassereinstrom aus der Darmwand bzw. den Blutgefäßen des Darms, wodurch eine Isotonie der hypertonen Lösung erreicht wurde, begann die Resorption erneut. Da das Blut des Darms durch den Einstrom von Elektrolyten in das Darmlumen hypoton wird und diese Hypotonie dem Pfortaderblut und somit der Leber mitgeteilt wird, bevor eine Hypotonie des Aortenblutes eintritt (GARBRECHT), muß sich in der Leber der Regulationsmechanismus befinden, der für den sofortigen Diureseanstieg verantwortlich ist. Die Untersuchungen von HABERICH, AZIZ und NOWACKI über einen osmoreceptorischen Mechanismus in der Leber würden somit durch die vorliegenden Ergebnisse abermals bestätigt werden.

Der Hydrierungszustand von Versuchspersonen und Versuchstieren wird in einigen Arbeiten über Wasserbelastung als relativ feste Größe behandelt und ist doch tatsächlich variabel und kaum zu normieren. Es ist bei unseren Versuchen mit Patienten darauf geachtet worden, daß am Tage vor dem Versuch nicht mehr als insgesamt 2 Liter Flüssigkeit aufgenommen wurde. Bei den Rattenversuchen wurde diese erst zu Versuchen verwendet, als mittels der fehlenden Wassermenge in den Trinkgefäßen eine etwa konstante Trinkmenge erkannt werden konnte. Trotzdem fanden wir sowohl bei Versuchen mit Menschen als auch bei der Ratte solche, die ein gegebenes Volumen bis zu 50 % retinierten bzw. innerhalb der relativ kurzen Beobachtungszeit von 100 bis 120 Minuten fast vollständig ausschieden.
Es könnte sich hier um individuelle, genotypische , festgelegte Eigenarten handeln oder um erworbene Verhaltensweisen, die das Problem des Durstmechanismus, Trinkverhaltens usw. berühren. Es kann eine ADH-Über- bzw. Unterproduktion vorliegen oder eine vermehrte Aldosteronausschüttung, die sich zwar im Bereich der Normschwankungen bewegt, doch eine hohe Empfindlichkeit für ADH hervorruft (SCHMITT, 1967), wobei es dann bei normaler ADH - Menge zu einer betonten Antidiurese kommt. Es würde demnach bei vollständiger Retention eines gegebenen Volumens eine ADH Mehrproduktion oder ein besonders wirkungsvolles ADH und bei Überschußdiurese ein ADH - Mangel vorliegen.

Im Zusammenhang mit abnormen Diuresereaktionen muß auf die Arbeiten von MARX (1926), HEILIG und HOFF (1925) hingewiesen werden. MARX hypnotisierte Patienten mit vorwiegend hysterischen Störungen, die vor dem Versuch 12 Stunden nichts getrunken hatten. Nach Trinksuggestion in Hypnose kam es ohne Flüssigkeitsaufnahme zu prompter Diurese von 400 bis 500 ml Urin, Abfall des spezifischen Gewichtes von 1025 auf 1002 und als Ausdruck der Blutverdünnung ein Absinken des Hämoglobinwertes.

Die Hypnose allein beeinflußte, wie im Blindversuch festgestellt wurde, ohne Trinksuggestion die angeführten Werte nicht. Auch wenn die Hypnose vor Beginn der Diurese nach Trinksuggestion beendet wurde, traten die geschilderten Reaktionen ein. Dies bedeutete, daß ein einmal angestoßener Vorgang auch nach Beendigung der Hypnose weiterlief. MARX sah die Bedeutung dieser Versuche in der Abkehr von der Vorstellung, daß nur die Niere eine Regulation des Körperwassers machen kann. Die Rolle des Zwischenhirns bei der Wasserregulation, schon vermutet bei der organischen Krankheit Diabetes insipidus, sollte hier durch psychischen Einfluß auf die zentralen Regulationsmechanismen deutlich gemacht werden.

Erst später sind von BARGMANN (1957) neurosekretorische Bahnen zwischen Hypophyse und Hypothalamus gefunden und das ADH als entscheidender Hormonsteuermechanismus für den Wasserhaushalt nachgewiesen worden (RODECK, 1957).
Die Ergebnisse von MARX könnten nach dem heutigen Forschungsstand somit durch ADH Sekretion bzw. "Rebound" von ADH erklärt werden.
Die Befunde von MARX und z. B. die Versuche von BECHTEREW (1923), der durstenden Hunden Wasser vorhielt, eine Diurese provozierte und damit Assoziationsbahnen zwischen Cortex cerebri und dem regulierenden Hypothalamus nachweisen wollte, geben einen Eindruck von der Fülle der für die Wasserregulation wesentlichen Faktoren.

Nach oraler Wassergabe entsprechend 1 % des jeweiligen Körpergewichts haben 12 Versuchspersonen in keinem Fall eine das verabreichte Volumen übertreffende Diurese gezeigt. Ebenso findet sich in der Literatur über die Wasserbelastungen (VOLHARD) kaum einmal ein Proband, der die getrunkenen 2 Liter Wasser vollständig ausschied. Unter Berücksichtigung dieser Tatsache und des Ergebnisses dieser Arbeit, daß ein retiniertes Volumen in isotoner Konzentration retiniert wird, lassen sich Anwendungsbereiche dieser Versuchsanordnung für den klinischen Bereich leicht finden.

Der schon erwähnte Nachteil und der Grund für das Verlassen der VOLHARD'schen Wasserbelastung ist in dem großen Trinkvolumen zu sehen, das die Patienten mit Cor pulmonale und latenter Linksinsuffizienz des Herzens sogar gefährdet. Die heute als Ersatzdiagnostikum verwendeten Clearance-Untersuchungen sind nur durchzuführen, wenn ein gut ausgerüstetes Laboratorium zur Verfügung steht. Die von uns beschriebene Versuchsanordnung hat im Vergleich zum VOLHARD'schen Versuch erstens den Vorteil des viel kleineren Trinkvolumens, und zweitens ergibt sich die Möglichkeit, durch Elektrolytbestimmungen (Na/K) schon vor Wassergabe eine Modifikation des Ergebnisses berücksichtigen zu können. Die zur Durchführung unserer Versuchsanordnung erforderlichen Osmolaritäts- und flammenphotometrischen Elektrolytbestimmungen sind auch in einem Stationslabor möglich.

Z U S A M M E N F A S S U N G :

1.) Nichtnarkotisierte Ratten erhalten Wasser bzw. 0.45 prozentige NaCl-Lösung intraduodenal entsprechend 1 % des jeweiligen Körpergewichts. In einer weiteren Versuchsserie bekommen Patienten Wasser, ebenfalls 1 % des KG zu trinken. Hierbei werden das Urinvolumen, Natrium, Kalium und die Osmolarität in 10-Minuten-Urinportionen gemessen. Die überschüssig ausgeschiedenen Urinvolumina werden in Beziehung gesetzt zum gegebenen Volumen. Die osmotische Ausscheidung wird in ein isoton äquivalentes Volumen umgerechnet und dies ebenfalls mit dem gegebenen Volumen in Beziehung gesetzt.

2.) Nacn Wassergabe werden Volumenausscheidung und osmotische Ausscheidung so aufeinander abgestimmt gefunden, daß ein retiniertes Volumen in einer etwa isotonen Konzentration retiniert wird.

3.) Die Änderungen der osmotischen Ausscheidung im Sinne des Überschusses gehen hauptsächlich zu Lasten der Nichtelektrolyte, während bei Retention Elektrolyte und Nichtelektrolyte gleichermaßen retiniert werden können.

4.) Die Befunde bei Gabe von 0.45 prozentiger NaCl - Lösung entsprechen im wesentlichen denen bei Gabe von Wasser. Im Falle einer Wasserretention wird die intraduodenal zugeführte osmotische Aktivität (halbe Isotonie!) bei der Mehrzahl der Versuche berücksichtigt gefunden. Lediglich bei einigen Versuchen kommen außer den osmoregulatorischen Mechanismen auch andere Regulationen zur Wirkung (z. B. Volumenregulation).

5.) Versuche am Menschen bestätigen m. E. diese Ergebnisse. Die Volumenausscheidung verläuft insgesamt träger als bei Ratten.

6.) Bei einem hohen Na/K Quotienten im Urin wird bei der Diuresesteigerung dem Elektrolytanteil an der osmotischen Ausscheidung vor dem Nichtelektrolyt-anteil der Vorzug gegeben. Dieses Verhalten findet sich bei allen drei Versuchsgruppen.

LITERATURVERZEICHNIS

ALBARAND

Exploration des fonctions rénales Paris 1905

AMBARD

Loi numérique de la sécrétion de l'urée
C.r.Soc.Biol. Paris 1910, 411, 506

BARGMANN, W.

Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen
4. Aufl. Thieme Verlag Stuttgart 1962

Relationship between neurohypophysial structure and funktion. The neurohypophysis.
VIII th Sympos. Colston Res. Soc., Bristol, 11,
Butterworths, London 1957

BECHTEREW, W.

Die Grundzüge der Reflexologie des Menschen
1918, dt. 1923

Die kollektive Reflexologie
1921, dt. 1928

BROD, J.

Die Nieren. Physiologie, klinische Physiologie und Klinik.
VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin, 1964, S. 192-236

EICHELBERGER, L., ROMA, M.

Water and Elektrolyte Distribution in blood and Tissues in normal Dogs following hypotonic saline injektions.
Am. J. of Physiology, Volume 159, Oct.-Dec. 1949, S. 57

FREY, W.

Handbuch der Inneren Medizin 1951

GARBRECHT, M.
Dissertation Berlin, 1969

GARBRECHT, M. u. HABERICH, F.J.
Änderungen der Diurese und der Osmolarität im Blut der V. portae und Aorta nach enteraler Wassergabe bei wachen Ratten.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 289, R. 88, 1966.

GAUER, O.H., HENRY,J.P., SIEKER, H.O.
Changes in central venous pressure after moderate hemorrhage and transfusion in man. Circulat. Res. 4, 79, 1956.

HABERICH, F.J., AZIZ, O., NOWACKI,P.E.
Über einen osmoreceptorisch tätigen Mechanismus in der Leber.
Pflügers Arch.285, 73, 1965.

Flüssigkeitsspeicherung in der Leber nach enteraler Wasserresorption.
Pflügers Arch. 288, 306-314, 1966.

HEILIG, HOFF
Über hypnotische Beeinflussung der Nierenfunktion.
Deutsche Med. Wochenschrift 1925, S. 1615.

KUHN, H.
Mechanismus der Harnkonzentration der Niere.
Glom. u. Tub.Nierenerkrankungen, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1962, S. 3 - 17.

MARX, H.
Die Blutverdünnung nach Flüssigkeitsaufnahme.
Klin. Wschr. 1925, S. 2339

Die psychische Beeinflussung des Wasserhaushalts.
Klin. Wschr. 1926, S. 92, Nr. 3

MAXWELL, M.H., KLEEMAN, C.R.
Clinical disorders of fluid and elektrolyte metabolism.
McGraw-Hill Book Company, Inc., New York, Toronto, London
S. 115 - 158 1962

MERTZ, D.P.
Die extracelluläre Flüssigkeit.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1962, S. 6 - 15

MEYER-BISCH
Kritisches Sammelreferat über den Wasserhaushalt.
Deutsche Med. Wschr. 1924, S. 661.

RODECK, H.
Das antidiuretische Hormon und seine Bedeutung für
die Regulation des Wasserhaushalts.
Ärztl. Wschr. 40, 881 - 888, 1957.

SCHMITT, G.H.
Vasopressine-aldosterone interrelationships in diuresis
and antidiuresis - Allerance to space Travel.
Aerospace Med. 38, 838, 1967.

SCHWAB, M. KÜHNS, K.
Die Störungen des Wasser- und Elektrolytstoffwechsels.
Springer-Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1959, S.28-40.

SIEBECK, R.
Probleme des Wasserhaushalts in der Physiologie und
in der klinischen Medizin.
Pflügers Arch. B. 201, 1923, S. 25 - 34.

Physiologie des Wasserhaushalts
Handbuch der Physiologie (BETHE-BERGMANN) Band 17.

SMITH, H.W.
The kidney. Structure and Function in health and disease.
Oxford Univ. Press, New York 1951

SMITH, H.W., GOLDRING, W., CHASIS, H.
The measurement of the tubular excretory mass, effective blood flow and filtration rate in the normal human kidney.
J. clin. Invest. 17, 263, 1938.

STRAUSS, M.B.
Body water in man.
Boston, Toronto; Little, Brown & Comp. 1957.

STRAUSS, M.B., ROSENBAUM, J.D., NELSON, W.P.
The effect of alcohol on the renal excretion of water and electrolyte.
J. clin. Invest. 29, 1053, 1950.

STRAUSS, M.B., DAVIS, R.K., ROSENBAUM, D.J., ROSSMEISL, E.C.
Production of increased renal sodium excretion by the hypotonic expansion of extracellular fluid volume in recumbent subjects.
J. clin. Invest. 31, 80, 1952.

ULLRICH, K. J.
Micropunktionsstudien über den Natrium-, Wasser- und Harnstofftransport in den einzelnen Tubulusabschnitten der Säugetierniere.
Glom. u. Tub.Nierenerkrankungen,
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1962, S. 17 - 21.

VAQUEZ, COTTET
Epreuves de la diurèse provoquée, polyurie expérimentale.
Presse méd. 20, 993; 1912.

VERNEY, E.B.

Die Hemmung der Wasserdiurese durch Erhöhung des osmotischen Druckes im Carotisplasma und ihre Vermittlung über die Neurohypophyse.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. 205, 387, 1948.

Antidiuretic hormone and the factors which determine its release.
Proc. roy. Soc. B 135, 25, 1947/48.

VERZAR

Die Resorption im Darm.
BETHES Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie. B. 4, S. 1, 1929.

VISSCHER, M.B.

Isotopic tracer studies on the movement of Water and ions between intestinal lumen and blood.
Am. J. Physiology 142, 550-575, 1944.

VOLHARD, F.

Die funktionelle Unterscheidung der Schrumpfnieren.
Verh. d. 27. Kongr. f. inn. Med. S. 735 - 743. 1910.

VOLHARD, F.

Die doppelseitigen hämatogenen Nierenerkrankungen (Bright'sche Krankheit).
Springer, Berlin, 1918.

WIDAL, F.

Die therapeutische Chlorentziehung.
Klin. ther. Wschr. 16, 441, 1909.

WOLLHEIM, E.

Tubuläre Insuffizienz.
GLOMERULÄRE UND TUBULÄRE NIERENERKRANKUNGEN,
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1962.

Ich möchte an dieser Stelle nicht versäumen, Herrn Professor Dr. F. J. HABERICH für die freundliche Überlassung des Themas und insbesondere Herrn Professor Dr. O. AZIZ für seine wertvollen Ratschläge und Hinweise herzlich zu danken.

L E B E N S L A U F

Rudolf Erich Karl Wilhelm K ü h n, geb. 2. 2. 1937 in Berlin.

(Sohn des Industriekaufmannes Erich Kühn und seiner Ehefrau Margarete geb. Bevier. Verheiratet mit Dr. Renate K, geb.Schaich, seit 1964. Zwei Kinder.)

Schulbesuch:

1943 - 1947	Grundschule in Usedom (Pomm.) u. Berlin
1947 - 1957	5. Oberschule Berlin-Britz und Ernst-Abbe-Schule Berlin.
	4. 3. 1957 Abitur an der E.-Abbe-Schule.

Medizinstudium:

1957 - 1959	In Würzburg bis zum Physikum
1959	3 Klinische Semester in Berlin
1960 - 1963	In Würzburg; Staatsexamen vom 4.3. - 27.7.1963.

Beruflicher Ausbildungs- und Werdegang:

1963 - 1965	Medizinalassistent im Städt.Krankenhaus Neukölln Innere Abteilung - Prof.Dr. HOLLDACK Chirurg.Abteilung - Prof.Dr. BÜCHERL
	Medizinalassistent im Städt.Krankenhaus B.-Spandau Gynäkol.Abteilung - Chefarzt Dr. SCHULZ
1965 - 1968 Nov. Febr.	Städt. Krankenhaus Neukölln Anaesthesiologie - Chefarzt Dr. ZADECK
1968	6 Monate (Febr.-Aug.) Physiol. Institut der Freien Universität Berlin
1968 - 1969 Okt. April	Städt. Krankenhaus Neukölln Innere Abteilung - Professor Dr. HOLLDACK
1969	Seit dem 1. 4. 1969 Assistenzarzt der Chirurgischen Abteilung am Städt. Krankenhaus Neukölln Chefarzt Prof. Dr. IRMER

Druck: Dissertationsdruckstelle, 1 Berlin 33